

# بررسی عوارض قلبی و مرگ و میر ناشی از آن در بیماران بتاتالاسمی مازور در ۱۰ سال

## گذشته در بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)

### چکیده

بروز علائم قلبی و مرگ زودرس ناشی از عوارض قلبی با وجود درمان با گیرنده‌های آهن هنوز مسئله مهمی در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی می‌باشد. عوارض قلبی مهمترین علت ناتوانی و مرگ است که در نتیجه عدم درمان و آهن‌زدایی مؤثر رخ می‌دهد. بسیاری از بیماران مبتلا به ضایعات میوکارد ناشی از صدمه آهن، دچار نارسایی قلبی، آریتمی قلب، مرگ ناگهانی و مرگ در نتیجه نارسایی پیشرونده قلبی می‌شوند. مشخصه ضایعه قلبی ناشی از رسوب آهن روی میوفیبریلها، تکه‌تکه شدن میوفیبرها و کاهش حجم میتوکندری در میوسیت می‌باشد. بررسیهای قلبی شامل ۱۲ لیدالکتروکاردیوگرام، رادیوگرافی ریه و اکوکاردیوگرافی بوده که در بیماران بالای ۷ سال، به صورت سالیانه و در صورت نیاز به میزان بیشتری انجام می‌شود. این مطالعه روی بیماران مبتلا به بتاتالاسمی که در بیمارستان حضرت علی اصغر در ۱۰ سال گذشته تحت درمان بوده‌اند انجام شد. از ۱۰۶۹ بیمار بررسی شده ۱۶ نفر (۱/۵٪) از عوارض شدید قلبی فوت کرده بودند و ۱۹ بیمار با مشکلات شدید قلبی تحت درمان با گیرنده و مانیتورینگ قلب می‌باشند و وضعیت تقریباً خوبی دارند. ۱۰۶ بیمار (۹/۹٪) بدون علامت بوده و ضایعات قلبی متوسط دارند و ۹۸۵ بیمار (۹۲/۱٪) از بیماران بدون علامت دارای شرایط طبیعی قلب می‌باشند.

\*دکتر شهلا انصاری I

دکتر پروانه وثوق II

دکتر محمدرضا رضوی III

دکتر مرضیه نجومی IV

کلیدواژه‌ها: ۱- عوارض بتاتالاسمی ۲- متابولیسم هموکروماتوزیس ۳- مواد گیرنده ۴- بیماری قلبی

### مقدمه

اگر چه تزریق خون می‌تواند طول عمر بیماران بتاتالاسمی را افزایش دهد اما هیچ مکانیسم فیزیولوژیکی وجود ندارد که سبب دفع آهن شود. رسوب آهن در میوکارد به دنبال تزریق مکرر خون رخ می‌دهد و سبب ایجاد عارضه در اعضای مختلف از جمله قلب می‌شود (۱).

تجمع آهن در قلب مهمترین علت بیماریزایی و مرگ و میر در تالاسمی مازور است که با دادن گیرنده آهن از میزان مرگ و میر کاسته می‌شود (۲).

عفونت، نارسایی احتقانی قلب و هپاتیت، سطح فریتین سرم را بالا می‌برند و تجمع گرانول هموسیدرین صورت می‌گیرد. این حالت سبب آزاد شدن آنزیم هیدرولیتیک از

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر محمدرضا رضوی جهت دریافت مدرک دکترای تخصصی بیماریهای کودکان به راهنمایی دکتر شهلا انصاری و مشاوره دکتر مرضیه نجومی سال ۱۳۸۱. همچنین این مقاله در هشتمین کنگره بین‌المللی تالاسمی در یونان سال ۱۳۸۰ و اولین همایش بین‌المللی عوارض تالاسمی در نوجوانان در تهران سال ۱۳۸۱ ارائه شده است.

(I) استادیار بیماریهای کودکان، فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسئول).

(II) استاد بیماریهای کودکان، فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(III) استادیار بیماریهای کودکان، دانشگاه علوم پزشکی قم، دستیار فوق تخصصی بیماریهای کلیه در کودکان.

(IV) استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

لیزوزوم می‌شود که برای سلول سمی است. صدمه سلولی در نتیجه کاتالیز وابسته به آهن که منجر به اکسیداسیون اجزای غشا می‌گردد صورت می‌گیرد (۳) و آهن باند نشده سبب پراکسیداسیون لیپید غشای گلبول قرمز می‌شود.

پریکاردیت عودکننده با علائمی مانند درد، تب و فریکشن راب ظاهر شده و سبب مراجعه بیمار می‌شود که علائم اولیه رسوب آهن در میوکارد است و گاهی احتیاج به پریکاردکتومی دارد تا بدین ترتیب بیمار از کشش و فشار رهایی یابد.

تاکی کاردی بطنی و فیبریلاسیون و نارسایی احتقانی و عود کننده قلب اغلب منجر به مرگ می‌شود (۳).

بیمارانی که بیش از ۱۰۰ واحد گلبول قرمز دریافت می‌کنند بدون آنکه خونریزی مزمنی داشته باشند، معمولاً رسوب آهن در قلب دارند (۳).

هموسیدروز در قلب دیده نمی‌شود مگر آنکه تجمع آهن بطور واضح در سایر اعضا اتفاق افتد (۳).

تغییرات وسیع آناتومیک شامل گشادی حفره‌های دهلیزی و بطنی و ضخامت لایه عضلانی است که موجب افزایش ۲ تا ۳ برابر در وزن قلب می‌گردد (۳).

بررسی میکروسکوپی نشان می‌دهد که آهن ابتدا در میوکارد و سپس در بافت هدایتی قلب رسوب می‌کند و میزان آهن بین ۰/۹ تا ۹/۲ میلی‌گرم به ازای هر گرم وزن خشک قلب است (۴).

آریتمی فوق بطنی (سوپراونتریولار) در رابطه با رسوب آهن در میوکارد دهلیز است اما نکته قابل توجه آن است که در تعدادی از بیماران که در اثر اختلالات ریتم قلبی فوت کرده بودند، میزان آهن در سیستم هدایتی بسیار کم بوده است (۴). همچنین مطالعه‌ای که روی لیپوپروتئین E و رابطه آن با نارسایی احتقانی قلب صورت گرفت، نشان داد که آپوپروتئین E آل ۴ می‌تواند یک عامل خطر ژنتیکی مهم برای درگیری قلب در بتاتالاسمی باشد (۵).

برای تعیین اثرات رسوب آهن و بررسی نتایج درمان با گیرنده (دسفرال)، اکوکاردیوگرافی، آنژیوگرافی رادیونوکلئید سینه و تعیین ریتم ۲۴ ساعته قلب باید انجام شود. اکوکاردیوگرافی، تغییراتی را در آناتومی قلب از تغییرات کوچک در عملکرد قلب تا کاردیومیوپاتی را نشان می‌دهد (۳).

آنژیوگرافی رادیونوکلئید سینه عملکرد دینامیکی قلب را در طول تمرینها نشان می‌دهد و حتی قبل از علائم کلینیکی ممکن است اختلال در عملکرد آن را آشکار کند.

بررسی و ثبت ۲۴ ساعته ریتم قلب در بیماران تالاسمی تغییرات مشخصی را در اغلب بیماران بزرگتر از ۱۲ سال بدون در نظر گرفتن علائم کلینیکی نشان می‌دهد (۳).

MRI برای جستجوی ذخیره آهن در بیماران تالاسمی مورد استفاده قرار گرفته است که یک روش موثر غیر تهاجمی برای تشخیص زودرس تجمع آهن بخصوص در کبد و طحال و قلب می‌باشد (۶).

از نظر علائم کلینیکی در مرحله اول تا سن ۱۰ سالگی معمولاً علائمی ندارند اما بزرگی پیشرونده قلب دیده می‌شود که در نیمی از بیماران وجود دارد.

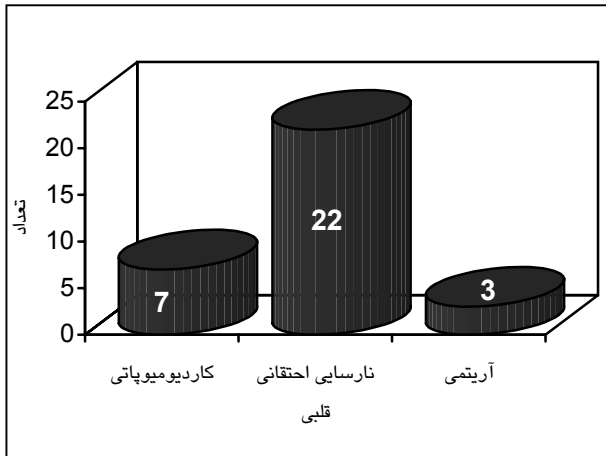
مرحله سوم ظاهر شدن درجاتی از بلوک قلبی، گاهی ضربان دهلیزی و غیرطبیعی بودن موج T است و در نهایت علائم نارسایی احتقانی قلب بطور مشخص ظاهر می‌شود که همراه با نارسایی بطن راست و چپ و اختلال در ریتم و هدایت است (۴).

در این مطالعه فراوانی عوارض قلبی و میزان مرگ و میر ناشی از آن در بیماران تالاسمی در بیمارستان حضرت علی‌اصغر بررسی و تعیین شد.

#### روش بررسی

این پژوهش روی تمام بیماران تالاسمی ماژور که طی ۱۰ سال به بیمارستان حضرت علی‌اصغر مراجعه کرده بودند انجام شد.

اطلاعات مورد نیاز از پرونده بیماران و در موارد قابل دسترسی از طریق مشاهده مستقیم و معاینه بیماران به



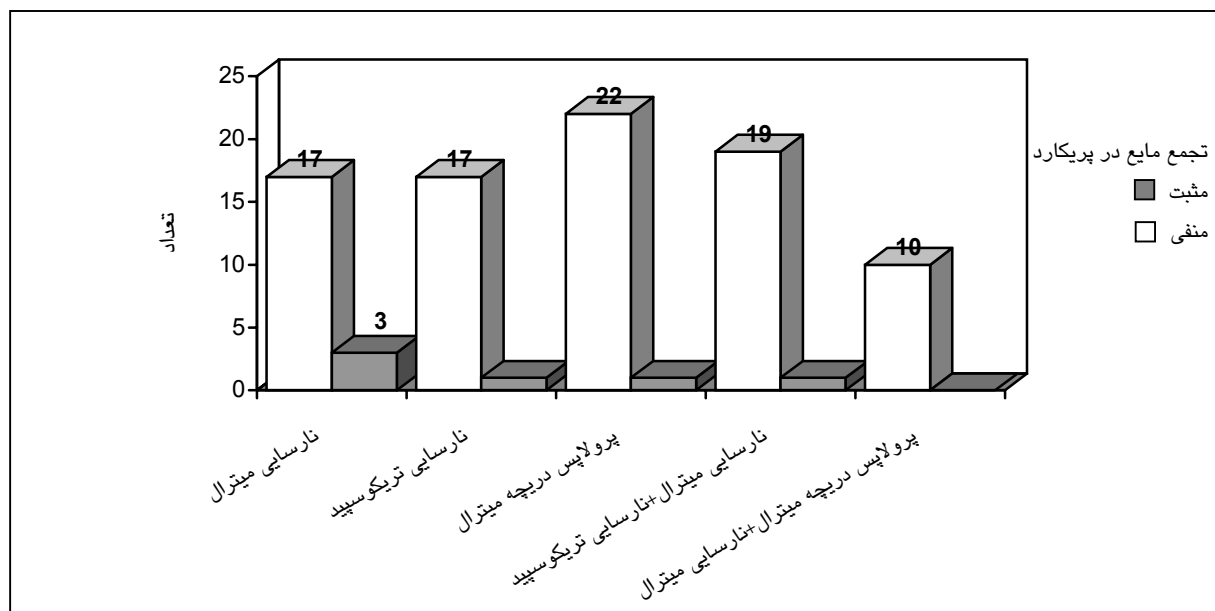
نمودار شماره ۱- فراوانی عوارض قلبی در بیماران بتاتالاسمی ماژور

در اکوکاردیوگرافی انجام شده ۹۸۵ بیمار (۹۲/۱٪) از نظر قلبی مشکلی نداشتند. در میان بیمارانی که بدون علامت بالینی بودند ۸۴ نفر اختلالات اکوکاردیوگرافی داشتند که عبارت بود از: ۲۰ بیمار (۱۹/۱٪) مبتلا به MR (نارسایی میترا)، ۱۸ بیمار (۱/۷٪) مبتلا به TR (نارسایی تریکوسپید) ۱۹ نفر (۱/۸٪) مبتلا به MR، TR به صورت همراه و ۸ بیمار (۰/۷٪) مبتلا به MVP و MR به صورت همراه (نمودار شماره ۲). ۲۸۹ نفر از بیماران سوفل قلبی داشتند و در ۷۸۰ نفر سوفل شنیده نشد. مایع پریکارد در ۹ نفر (۰/۸٪) وجود داشت.

دست آمد، این اطلاعات شامل علائم بالینی، معاینه، اکوکاردیوگرافی و مشاوره قلب بوده است. نتایج حاصل با استفاده از تستهای آماری Independents sample-test، chi-square، leven s test تجزیه و تحلیل شد.

### نتایج

در این مطالعه ۱۰۶۹ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور تحت بررسی قرار گرفتند که ۵۸۲ نفر (۵۴/۴٪) مرد و ۴۸۷ نفر (۴۵/۶٪) زن بودند. متوسط سنی افراد ۱۲/۰۸-۶/۰۸ سال و محدوده سنی آنها ۴۴/۹ با حداکثر ۴۵ سال و حداقل یک ماه بود. ۵۰٪ بیماران سن زیر ۱۲ سال داشتند. ۶۶۳ نفر (۶۲٪) تحت درمان منظم با گیرنده آهن بوده و تعداد ۱۸۳ نفر (۱۷/۱٪) بطور نامنظم گیرنده آهن دریافت کرده بودند و ۲۲۳ نفر (۲۰/۹٪) هیچ درمانی نگرفته بودند. ۱۰۶ نفر (۹/۹٪) عارضه قلبی داشتند که ۳ عارضه مهم قلبی شامل کاردیومیوپاتی، نارسایی احتقانی قلبی (Congestive heart failur CHF) و آریتمی، به تفکیک و با توجه به تمام معیارهای بالینی و پاراکلینیکی مورد بررسی قرار گرفتند و این نتایج به دست آمد: کاردیومیوپاتی ۰/۷٪ و نارسایی احتقانی قلب ۲/۱٪ و آریتمی ۰/۲٪ (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۲- فراوانی ضایعات قلبی در اکوکاردیوگرافی بیماران تالاسمی ماژور (بدون علائم کلینیکی) همراه یا بدون تجمع مایع در پریکارد

در بررسی یک گروه بزرگ از بیماران توسط Beriman و همکاران، تغییرات در بیش از ۷۵٪ بیماران نشان داده شد که از یک ضربان نارس اتفاقی تا تاکی کاردی بطنی بوده است (۳).

در مطالعه ۵ ساله در یونان بین سالهای ۱۹۸۶-۱۹۷۷ که روی تمام بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با میوکاردیت عفونی انجام شد، از ۱۰۴۸ بیمار، ۴۷ نفر (سن ۲/۵-/+۱۵ سال) از درد جلوی قفسه سینه شکایت داشتند که تشخیص میوکاردیت حاد برای آنها گذاشته شد و بیماری براساس بیوپسی در ۲۶ نفر تأیید گردید، در ۱۴ نفر بینابینی گزارش شد و در ۷ بیمار در بیوپسی، میوکاردیت مطرح نشد، نارسایی حاد قلبی با اختلال بطن چپ ( $EF=25+/-11\%$ ) در ۱۱ بیمار تأیید شد.

۸ نفر از بیماران در سال اول بیماری فوت کردند و در ۱۳ نفر دیگر، میوکاردیت منجر به نارسایی قلب شد (۸). در این مطالعه خون‌رسانی میوکارد توسط وتریگولوگرافی رادیو نوکلئید بررسی شد.

۲۱ بیمار در سن ۱۶-۹ سال که سابقه ۴ تا ۱۵ ساله تالاسمی داشتند و حدود ۳۱۸-۷۸ بار خون دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند، در این بیماران ۳ مورد ایسکمی و ۱۸ مورد خون‌رسانی طبیعی مشاهده شد (۹). بنابراین می‌توان گفت ایسکمی عامل درگیری قلبی در بیماران تالاسمی است (۹).

بطور کلی عوارض قلبی مانند نارسایی قلبی در میان بیماران تالاسمی مطالعه شده حدود ۱۰٪ (۹/۹٪) بوده است که نیازمند توجه و رسیدگی هر چه بیشتر به این بیماران می‌باشد تا با درمان به موقع و کاهش فاکتورهای تسریع کننده عوارض قلبی در کاهش مشکلات آنها مفید باشیم.

#### منابع

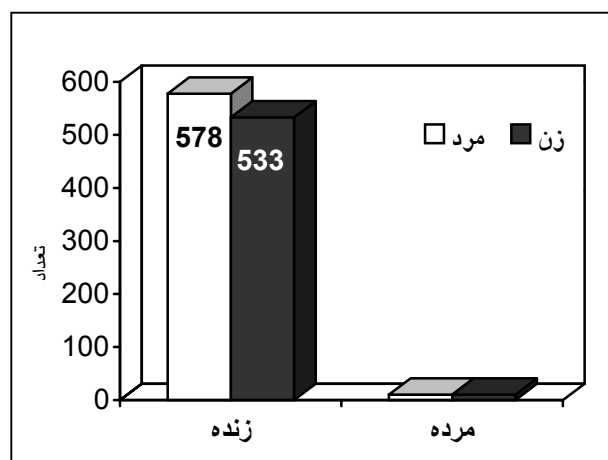
1- Mavrogeni SI., Gotsis ED., Markusiss V T2., Relaxation time study of Iron overload in beta thalassemia, MAGMA, 1998 Aug, 6(1): 7-12.

۱۶ نفر معادل ۱/۵٪ کل بیماران فوت کرده بودند که علت آن عارضه قلبی بوده است (نمودار شماره ۳). میانگین سطح فریتین در بیماران قلبی  $2089/87+/-1705/62$  بود.

تجزیه و تحلیل آماری تعدادی از متغیرها و نحوه درمان بدین شرح بوده است.

در بیمارانی که گیرنده آهن دریافت می‌کردند ۶۰ نفر از مجموع ۶۶۳ نفر، دچار عارضه قلبی بودند.

در بین افرادی که بطور نامنظم گیرنده آهن دریافت می‌کردند ۵۱ نفر از ۱۸۳ نفر دچار عارضه قلبی شده بودند که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری داشتند ( $P \text{ value}=0/000$  و  $\text{Chi square}=21/2$ ). همچنین میانگین سنی در بیماران تحت درمان منظم ۱۳/۲۵ سال و در بیماران تحت درمان نامنظم ۱۵/۰۸ سال بوده است که با توجه به آزمون آماری، این ۲ میانگین اختلاف معنی‌داری دارند ( $P \text{ value}=0/001$ ).



نمودار شماره ۳- میزان مرگ و میر و زندگی در بیماران تالاسمی ماژور

#### بحث

امروزه با مصرف دسفرال با وجود آنکه بهبودی در زندگی بیماران تالاسمی بوجود آمده است، اما هنوز درگیری قلبی مهمترین علت مرگ در این بیماران می‌باشد (۷).

- 2- Modell B., Khan M., Darlison M., Survival in beta thalassemia major in the UK, Lancet, 2000 Jun 10, 355(9220): 2051-2.
- 3- Orkin SH., Nathan DG., The hematology of infancy and child hood, 5 th ed., Philadelphia, WB saunders, 1998, PP: 157.
- 4- R.G.bbons, D. R Higgs, Jun Old. The thalassemia syndrome, 4 th edition, London D, J Weatherall and JB clegg, 2001, PP: 297.
- 5- Economou Petersen E., Aessopas A., Kladi A., Flevari P. Apolipoprotien E epsilon 4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous beta thalassemia major, Blood, 1998 Nov 1, 92(9): 3455-9.
- 6- Doi GC., Chen FE., Chan KN. Qualitative and quantitative magnetic resonance imaging in haemoglobin H disease: screening for iron overload, Clin-Radiol, 1999, Feb, 54(2): 98-102.
- 7- Peter A., Miesher MD., Ernst FFE/MD. thalassemia management 1, WB Saunders company 1995 October, 32(4):288-95.
- 8- Kremastinos DT., Tiniakos G., Teodarakis GN., Myocarditis in beta thalassemia major, A cause of heart failure, Circulation, 1995 Jan 1, 91(1): 66-71.
- 9- Kucuk NO., Aras G., Sipahi T., Evaluation of cardiac functions in patients with thalassemia major, Ann-Nucl-Med, 1999, Jun, 13(3): 175-9.

# ASSESSMENT OF CARDIAC COMPLICATIONS AND MORTALITY RATE OF BETA THALASSEMIA MAJOR IN HAZRAT ALI ASGHAR CHILDREN HOSPITAL IN THE PAST TEN YEARS

<sup>I</sup> \*Sh. Ansari, MD    <sup>II</sup> P. Vosough, MD    <sup>III</sup> M.R. Razavi, MD    <sup>IV</sup> M. Nojoomi, MD

## ABSTRACT

Cardiac symptoms and premature death from cardiac causes are still major problem with beta thalassemia despite chelation therapy. Heart complications are the leading causes of mortality in the absence of effective iron chelation therapy. Many patients develop evidence of iron-induced myocardial damage with cardiac failure, cardiac arrhythmia, sudden death or death from progressive congestive failure. The characteristic lesion in the heart is caused by iron deposition in the myofibrils with myofibrillar fragmentation and diminished mitochondrial volume in myocyte. The basic cardiological assessment including 12-lead electrocardiogram, chest X-ray and echocardiogram is done from 7 years of age annually or more if it is needed. This study was undertaken on beta thalassemia patients who were under treatment in Hazrat Ali Asghar Children Hospital in the past ten years. In total of 1069 cases, 16 patients (1.5%) died from severe cardiac impairment (CHF) and 19 patients with severe cardiac problems, who were treated with monitoring cardiac function and intensive chelation therapy, are alive and relatively well. 106 (9.9%) cases are asymptomatic with moderate cardiac impairment and 985 (92.1%) cases of thalassemia are asymptomatic patients with normal heart condition.

**Key Words:** 1) Beta thalassemia complications    2) Hemochromatosis metabolism  
3) Chelation agent    4) Heart disease

*This article is the summary of the thesis of specialty in pediatric disease of M.R. Razavi, MD under supervision of Sh. Ansari, MD and consultation with M. Nojoomi, MD, 2002. It is also presented in the 8th international congress of thalassemia in Greece, 2001 and the 1st congress of complication of thalassemia in Teens, Tehran, 2002.*

**I)** Assistant professor of Pediatric Hematology and Oncology, Hazrat-e-Ali Asghar Hospital, Zafar Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (\*Corresponding author).

**II)** Professor of pediatric Hematology and Oncology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

**III)** Assistant professor of Pediatric disease, Ghom University of Medical Sciences and Health Services, Flowship of Pediatric Nephrology.

**IV)** Assistant professor of Community Medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.